

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002641

International filing date: 11 March 2005 (11.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2005A000126
Filing date: 28 January 2005 (28.01.2005)

Date of receipt at the International Bureau: 17 June 2005 (17.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

903 PCT

Mod. C.E. - 1-4 7



PCT/EP05/02641

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

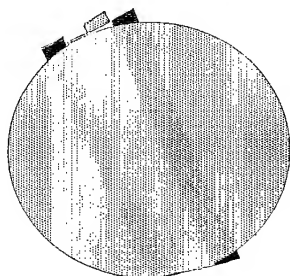
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2005 A 000126**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li..... **9 MAG 2005**



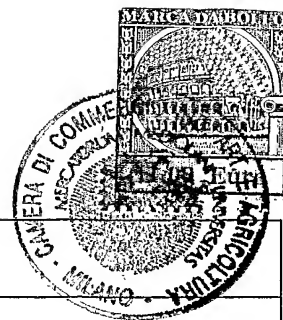
IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE **MI 2005 A 00 012 6**



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	DIPHARMA S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00158520304
INDIRIZZO COMPLETO	A4	MERETO DI TOMBA (UDINE)		
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	"INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"		

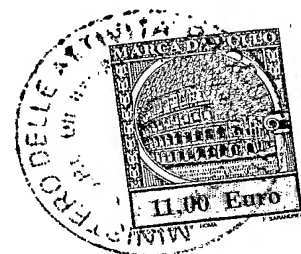
D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	CASTALDI GRAZIANO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	BOLOGNA ALBERTO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	ALLEGRI PIETRO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	RAZZETTI GABRIELE
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	LUCCHINI VITTORIO
NAZIONALITÀ	D2	

SEZIONE		CLASSE		SOTTOCLASSE		GRUPPO		SOTTOGRUPPO	
E1	C	E2	07	E3	D	E4	277	E5	82

E. CLASSE PROPOSTA

FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	BIANCHETTI MARINA
-----------------------------	-----------------------



MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI, CONSAPOVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART. 76 DEL D.P.R. 28/12/2000 N. 455.

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	BIANCHETTI GIUSEPPE ED ALTRI
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	BIANCHETTI BRACCO MINOJA s.r.l.
INDIRIZZO	I3	Via Plinio 63
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20129 MILANO (MI)
TELEFONO		02/76021218
FAX		02/783078 - 02/76024366
E-MAIL		mailbox@scb.it
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.	1		35
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			

	(SI/NO)
LETTERA D'INCARICO	SI
PROCURA GENERALE	
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE


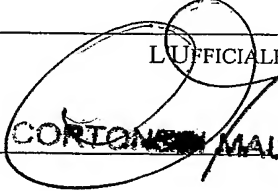
ATTESTATI DI VERSAMENTO	Euro	DUECENTONOVANTUNO/80#
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO	
DATA DI COMPILAZIONE	28/01/2005	

FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

BIANCHETTI MARINA

MBianchetti

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2005 A 00 0126		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	28 GENNAIO 2005	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO	
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE			L'UFFICIALE ROGANTE  CORTESI MAURIZIO

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA: MI 2005 A 00 0126	DATA DI DEPOSITO:
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
DIPHARMA S.p.A. Mereto di Tomba (Udine)	
C. TITOLO	
"INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"	

	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA	C	07	D	277	82

O. RIASSUNTO	
Intermedi utili nella preparazione di pramipexolo e loro uso nella sua sintesi.	
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	BIANCHETTI MARINA <i>MBianchetti</i>



7472 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"**

a nome : **DIPHARMA S.p.A.**

con sede in: Mereto di Tomba (Udine)

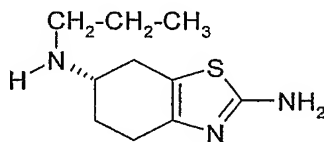
* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda nuovi intermedi ~~utili~~ nella preparazione di pramipexolo o (S)-2-ammino-6-n-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo ed un nuovo metodo per la sua preparazione.

STATO DELLA TECNICA

Il pramipexolo, avente formula (A)



MI 2005A 00 0126

(A)

è un agonista dopaminergico, noto da US 4,843,086, ed è usato nel trattamento del morbo di Parkinson in forma di dicloridrato monoidrato.

La domanda di brevetto US 2002/0103240 descrive tra l'altro un metodo per risolvere o arricchire (R,S)-2-ammino-6-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo nei singoli (R) o (S) enantiomeri, in particolare nell'enantiomero (S). La stessa domanda commenta in dettaglio le vie sintetiche note per la preparazione di pramipexolo, in particolare quelle descritte in US 4,886,812, EP 186087, EP 207696 e J. Med. Chem. 30, 494 (1987). Da quanto riportato appare evidente che le vie di preparazione ora disponibili fanno uso di passaggi di sintesi che possono non soddisfare i requisiti per la produzione su scala industriale di pramipexolo. Pertanto esiste

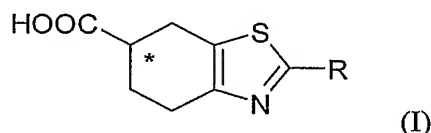
la necessità di un ulteriore procedimento, che sia più semplice ed agevole e che soddisfi le esigenze della produzione su scala industriale di tale prodotto.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

È stato trovato un procedimento per ottenere pramipexolo, che fa uso di nuovi intermedi e ben soddisfa i requisiti per la sua produzione in quantità industriali.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto dell'invenzione è un composto di formula (I), sia come miscela di enantiomeri (R,S), che come singoli enantiomeri (R) o (S), o un suo sale,



dove R è un gruppo amminico protetto; e l'asterisco * indica l'atomo di carbonio stereogenico.

Un sale di un composto di formula (I) può essere un sale sia con basi o acidi, organici o inorganici. Esempi preferiti di sali con basi sono quelli con basi inorganiche, ad esempio sali di sodio, litio o potassio, o con ammine primarie, secondarie o terziarie, ad esempio sali di N-metil-, N,N-dimetil- e trietil-ammonio, benzilammonio, α -metilbenzilammina, N-metil-D-glucammina, cinconidina oppure cinconina. Esempi preferiti di sali con acidi sono quelli con acido cloridico, solforico, acetico, ossalico oppure metansolfonico, preferibilmente con un acido otticamente attivo, quale acido tartarico oppure canforsolfonico.

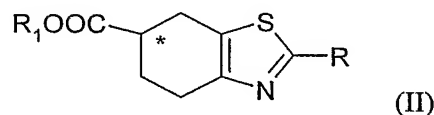
Preferibilmente un composto di formula (I), o un suo sale, è come singolo enantiomero (R) o (S), in particolare come singolo enantiomero (S),

tipicamente con purezza enantiomerica almeno circa del 96%, più preferibilmente almeno circa del 99%.

Esempi preferiti di composti di formula (I) sono:

- acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
 - acido (S)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
 - acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- ed
- acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Un composto di formula (I), come prima definito, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S), può essere ottenuto con un procedimento comprendente l'idrolisi di un estere di formula (II) o un suo sale, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S)



dove R_1 è alchile C_1-C_6 , lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile; e l'asterisco * ed R hanno i significati sopra indicati; e, se desiderato, la risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) del composto di formula (I) così ottenuto nel suo singolo enantiomero (R) o (S).

R_1 è preferibilmente un gruppo alchile C_1-C_4 , ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile o tert-butile, in particolare etile o propile; oppure benzile o feniletile.

Un sale di un composto di formula (II) è ad esempio un sale con un acido minerale, preferibilmente un acido alogenidrico, in particolare acido cloridrico o bromidrico, oppure un acido organico, quale acido acetico,

ossalico o metansolfonico, preferibilmente un acido otticamente attivo, quale acido tartarico oppure canforsolfonico.

In accordo alla presente invenzione un gruppo amminico protetto R può essere ad esempio un gruppo amminico protetto nella forma di un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino.

In un gruppo acilammino, acile è ad esempio formile oppure alchile C_1-C_6-CO- , preferibilmente acetile, propionile o pivaloile, opzionalmente sostituiti da 1 a 3 atomi di alogeno, quali cloro, fluoro, bromo o iodio.

In un gruppo carbamoile, l'ammino è ad esempio legato ad un gruppo C_1-C_6 alcossi-carbonile, dove il residuo alchilico è lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile. Il residuo alchilico è preferibilmente un gruppo alchile C_1-C_4 , opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, tert-butile, benzile o feniletile, in particolare tert-butile.

In un gruppo arilmetilammino, ad esempio un mono, di- oppure specialmente tri-arilmetilammino, il residuo arile è preferibilmente un gruppo fenile. Detto gruppo è ad esempio benzil-, difenilmetil- o tritil-ammino; oppure in particolare esso è un gruppo 1-metil-1-fenil-etilammino.

Un gruppo sililammino è ad esempio un gruppo trimetilsililammino oppure tert-butil-dimetilsililammino.

Un gruppo amminico protetto R è preferibilmente un gruppo amminico protetto nella forma di un gruppo acilammino o arilmetilammino, in particolare acilammino, dove acile è formile oppure acetile, propionile o pivaloile, questi ultimi opzionalmente sostituiti da 1 a 3 atomi di alogeno, quali cloro, fluoro, bromo o iodio. Più preferibilmente il gruppo R è



acetilammino, propionilammino o pivaloilammino.

L'idrolisi di un composto di formula (II), può essere ottenuta per reazione con idrossido alcalino, ad esempio sodico o potassico, in quantità da circa 1 a 4 equivalenti, preferibilmente tra 1,5 e 2,5 equivalenti, in un solvente polare protico, ad esempio acqua oppure alcanoli C₁-C₄, in particolare metanolo, etanolo, i-propanolo, o loro miscele; ad una temperatura compresa tra circa 0°C e quella di riflusso del solvente, preferibilmente tra circa 10 e 50°C, in particolare intorno a 20°C.

In accordo all'invenzione, una miscela di enantiomeri (R,S) può contenere i due singoli enantiomeri in qualsiasi rapporto tra di loro. La purezza enantiomerica è generalmente espressa come "eccesso enantiomerico" e definita ad esempio per l'enantiomero (S) come $(S-R)/(R+S) \times 100$, dove S ed R sono rispettivamente le quantità degli enantiomeri (S) ed (R). In accordo all'invenzione il termine singolo enantiomero (S) o (R) significa che la purezza enantiomerica è usualmente almeno circa 96%, preferibilmente almeno circa 99%.

La opzionale risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (I) nel singolo enantiomero (R) o (S), può essere ottenuta ad esempio per cristallizzazione frazionata di sali diastereoisomerici di un composto di formula (I) ottenuti per reazione con acidi o basi otticamente attivi ed enantiomericamente puri. Ad esempio per reazione del composto di formula (I) con una ammina alifatica oppure aromatica enantiomericamente pura, ad esempio α -metilbenzilammina, N-metil-D-glucammina, cinconidina e cinconina; oppure con un acido enantiomericamente puro, ad esempio acido tartarico oppure acido canforsolfonico, in un solvente capace di facilitare la

formazione del sale e la successiva precipitazione preferenziale di un diastereoisomero. Esempi di tali solventi sono alcanoli C_1 - C_4 , ad esempio metanolo, etanolo e i-propanolo; chetoni, ad esempio acetone; eteri ad esempio tetraidrofurano e diossano; esteri alchilici, ad esempio etileacetato; ammidi, ad esempio dimetilformammide e dimetilacetammide; dimetilsolfossido; oppure miscele tra loro o miscele di uno o più di essi con acqua. La temperatura può variare da quella ambiente a quella di ebollizione del solvente. Oppure la risoluzione può essere effettuata per separazione cromatografica preparativa, utilizzando una fase stazionaria chirale, otticamente attiva, inclusa la tecnologia "Simulating Moving Bed" (SMB). Alternativamente la risoluzione può essere effettuata per via enzimatica, sia per idrolisi selettiva di uno stereoisomero di un estere di formula (II) ad acido di formula (I), sia per esterificazione selettiva di uno stereoisomero di un acido di formula (I) ad estere di formula (II).

La conversione di un composto di formula (I) in un suo sale può essere ottenuta con metodi noti.

Oggetto dell'invenzione è anche un composto di formula (II), ed i suoi sali, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S).

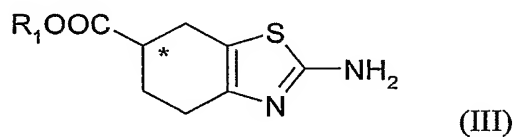
Preferibilmente un composto di formula (II), o un suo sale, è come singolo enantiomero (R) o (S), in particolare come singolo enantiomero (S), tipicamente con purezza enantiomerica almeno circa del 96%, più preferibilmente almeno circa del 99%.

US 4,988,699 divulga in termini generali composti di formula (I) e di formula (II) come miscele (R,S) in cui il sostituito R è un gruppo amminico eventualmente sostituito da vari gruppi tra cui gruppi alcanoli inferiori. Tale documento descrive per altro solo composti con gruppi amminici non

sostituiti. I seguenti specifici acidi ed esteri, così come i loro sali, benché genericamente compresi in formula generale di US 4,988,699, sono pertanto da considerarsi nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione:

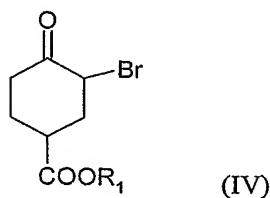
- acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed
- estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Un composto di formula (II), ed i suoi sali, può essere ottenuto convertendo il gruppo amminico in un composto di formula (III)



dove R_1 e l'asterisco * hanno i significati sopra riportati, in un gruppo amminico protetto R come prima definito, ed opzionale risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (II) così ottenuto nel suo singolo enantiomero (R) o (S), e/o sua salificazione.

In un composto di formula (II) la conversione del gruppo amminico in un gruppo amminico protetto R, preferibilmente in un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino, così come la salificazione, può essere condotta in accordo a metodi noti. Preferibilmente la protezione come gruppo acilammino o carbamoile viene ottenuta per reazione con la corrispondente anidride, in particolare anidride acetica, oppure acil-cloruro o alcossicarbonil-cloruro, in particolare acetil-cloruro oppure metossi- o etossi-carbonil-cloruro, in un solvente scelto ad esempio tra acetone, acetonitrile, tetraidrofurano, diossano, diclorometano o toluene; in presenza di un agente basico, preferibilmente trietilammina, diisopropilammina oppure piridina. La reazione viene effettuata tra circa -15°C e quella di riflusso del solvente, preferibilmente tra circa 0°C e 50°C, in particolare a temperatura ambiente. La opzionale risoluzione di una miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (II) nel singolo enantiomero (R) o (S) può essere ottenuta ad esempio per reazione con un acido organico, in accordo alle metodiche prima riportate per la risoluzione di una miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (I). Un composto di formula (III) può essere ottenuto per reazione di un composto di formula (IV),

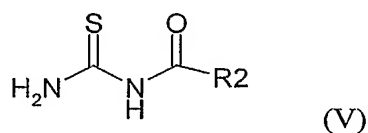


dove R₁ è come prima definito, con tiourea. La reazione di ciclizzazione viene effettuata in un solvente organico, ad esempio un alcano C₁-C₄, acetone, tetraidrofurano, diossano oppure loro miscele, ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di riflusso del solvente,



per un tempo compreso tra 1 ora e 8 ore, in particolare tra 2 ore e 5 ore. Si forma prima il sale bromidrato di un composto di formula (III), che viene convertito nella sua forma di base libera sospendendolo ad esempio in acqua, alcanoli C₁-C₆ oppure acetone, preferibilmente metanolo o etanolo; ad una temperatura variabile tra quella ambiente e la temperatura di riflusso del solvente; ed addizionando tra 1 e 1,5 equivalenti, preferibilmente tra 1 e 1,1 equivalenti, di una base inorganica, preferibilmente sodio o potassio bicarbonato. A seguito della successiva filtrazione si separa un composto di formula (III) come base libera.

In particolare, un composto di formula (II), come sopra definito, dove il gruppo ammino protetto R è nella forma di un gruppo acilammino o carbamoile può essere ottenuto per reazione di un composto di formula (IV), come definito sopra, con un composto di formula (V)



dove R₂ è rispettivamente alchile o alcossi C₁-C₆, lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile.

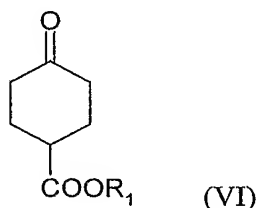
R₂ è preferibilmente un gruppo alchile C₁-C₄, opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, tert-butile, benzile o feniletile, in particolare metile. Oppure esso è preferibilmente un gruppo alcossi C₁-C₄, opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metossi, etossi, propossi oppure benzilossi, in particolare metossi.

Si ottiene prima un composto di formula (II), come sale bromidrato, che viene quindi convertito nella sua forma di base libera.

La reazione tra un composto di formula (IV) ed un composto di formula

(V) può essere condotta in accordo alla metodica sopra riportata per la reazione tra un composto di formula (IV) e tiourea. Il sale bromidrato di un composto di formula (II), può essere convertito nella sua forma di base libera in accordo alla metodica prima riportata per convertire un sale bromidrato di un composto di formula (III) nella sua forma di base libera.

I composti di formula (IV) e (V) possono essere ottenuti con metodi noti. Ad esempio un composto di formula (IV) può essere ottenuto per monobromurazione del corrispondente chetone di formula (VI)

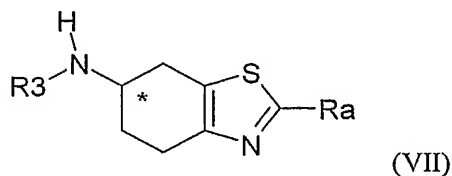


dove R₁ è come definito sopra, con 0,8-1,5 equivalenti di bromo, preferibilmente 1 equivalente, in un solvente scelto ad esempio tra diclorometano, toluene, acido acetico oppure un alcanolo C₁-C₄, e in presenza di acido bromidrico in quantità compresa tra circa 0 e 0,2 equivalenti. La reazione viene effettuata ad una temperatura compresa tra circa -15°C e 40°C, preferibilmente tra 0°C e 15°C, per un tempo compreso tra 1 ora e 6 ore, preferibilmente tra 2 ore e 5 ore. Un composto di formula (VI) è disponibile in commercio.

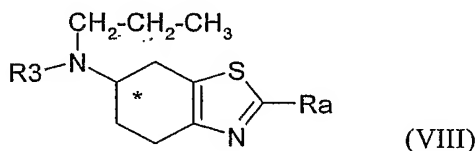
Un composto di formula (I), in particolare come singolo enantiomero (S), è particolarmente utile nella preparazione di pramipexolo. Infatti sottoponendo tale composto a riarrangiamento si ottengono intermedi utili nella preparazione di pramipexolo, in accordo alla via sintetica descritta in US 4,843,086.

Pertanto, un ulteriore oggetto dell'invenzione è l'uso di un composto di formula (I), tipicamente come singolo enantiomero (S), in un procedimento per la preparazione di pramipexolo o di un suo sale farmaceuticamente

accettabile. In particolare, in un procedimento comprendente l'alchilazione di un composto di formula (VII), preferibilmente come singolo enantiomero (S),



dove Ra è un gruppo amminico libero o protetto, R₃ è idrogeno oppure un gruppo R₄-O-CO-, dove R₄ è alchile C₁-C₄ lineare o ramificato e l'asterisco * ha il significato prima indicato, ad ottenere un composto di formula (VIII)

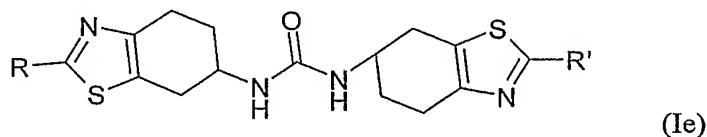


dove Ra, R₃ e l'asterisco * sono come prima definiti, e se necessario la rimozione del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e/o del gruppo R₄-O-CO- dal gruppo amminico secondario, e se desiderato la sua conversione in un suo sale farmaceuticamente accettabile, caratterizzato dal fatto che:

a) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto ed R₃ è come definito sopra, come singolo enantiomero (S), è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di isocianato, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido; oppure

b) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico libero ed R₃ è idrogeno, come singolo enantiomero (S), è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di isocianato, e successiva aggiunta di acqua, ad ottenere un

composto di formula (Ie)



dove R' essendo uguale ad R è come definito sopra, e sua successiva idrolisi.

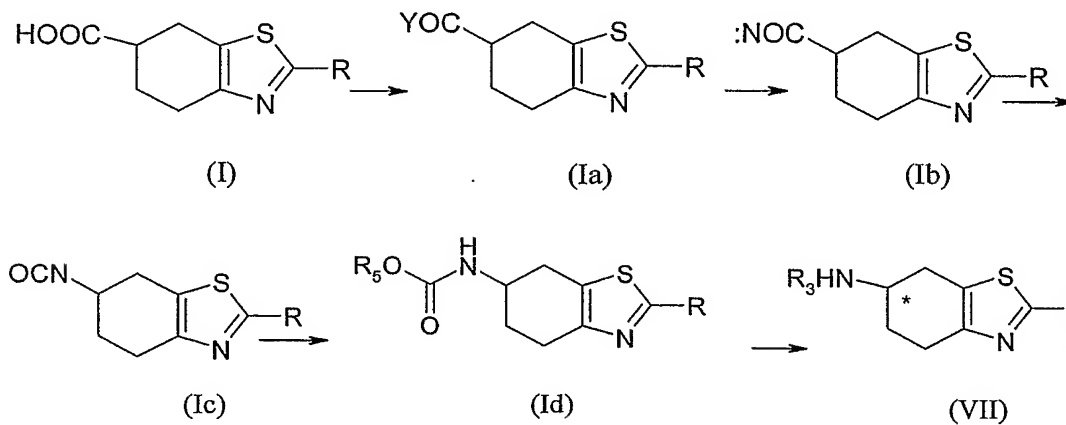
Un agente acido è ad esempio un acido minerale o organico, in particolare acido cloridrico, solforico, formico oppure acetico:

Un solvente nucleofilo può essere ad esempio un alcanolo C₁-C₄, tipicamente metanolo, etanolo o i-propanolo.

In accordo al metodo alternativo a) sopra riportato, lo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido o l'aggiunta di un solvente nucleofilo porta ad ottenere, rispettivamente, un composto di formula (VII) come prima definito, dove R₃ è idrogeno oppure R₃ è un gruppo R₄-O-CO- come sopra definito.

Il riarrangiamento può essere condotto ad esempio in accordo alle reazioni di Schmidt, Lossen, Hofmann oppure Curtius.

La sequenza dei prodotti che si formano durante la reazione di riarrangiamento è la seguente:



dove Y è NHOCOR₄, N₃ oppure NH₂, dove R₄ è come definito sopra;



R_3 è idrogeno oppure alchile C_1-C_4 lineare o ramificato; ed R ed R_3 sono come definiti sopra.

I composti di formula (Ia), (Ib), (Ic) ed (Id) possono essere isolati, o meno, durante la reazione. I composti di formula (Ia), (Ib), (Ic) ed (Ie), sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singoli enantiomeri (R) o (S), sono nuovi composti e costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Le reazioni di Schmidt, Lossen, Hofmann e Curtius fanno tutte uso di un isocianato di formula (Ic) come sopra definito.

La formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Schmidt, trattando un composto di formula (I) con acido idrazoico in presenza di acido solforico, si ottiene un composto di formula (Ia) dove Y è N_3 ed R è come definito sopra. Questo per riscaldamento viene convertito nel corrispondente composto di formula (Ic).

Alternativamente la formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Lossen, facendo reagire un composto di composto(I) con un agente alogenante, preferibilmente cloruro di tionile oppure cloruro di ossalile. Successivamente, per reazione con una acil-idrossilammina, preferibilmente acetil-idrossilammina, si ottiene il corrispettivo acido idrossamico acilato, cioè un composto di formula (Ia) dove Y è $NHOCOR_4$ ed R è come definito sopra. Il trattamento di quest'ultimo con un idrossido alcalino porta alla formazione di un composto di formula (Ic).

Ancora, un composto di formula (Ic) può essere formato in accordo con la reazione di Hofmann, trasformando secondo metodi noti l'acido carbossilico in ammidi, cioè un composto di formula (Ia) dove Y è NH_2 ed R è come definito sopra, e trattando poi quest'ultima con un ipoalogenito

alcalino, preferibilmente ipoclorito di sodio.

Infine, la formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Curtius facendo reagire un composto di formula (I) con un agente alogenante, preferibilmente cloruro di tionile oppure cloruro di ossalile, e successivamente per trattamento con sodio azide formando la corrispondente acil-azide di formula (Ia) dove Y è N_3 ed R è come definito sopra; oppure direttamente con difenilfosforilazide, in presenza di una base organica, in particolare trietilammina, diisopropiletilammina oppure piridina. La acil-azide di formula (Ia) per riscaldamento viene convertita nel corrispondente composto di formula (Ic).

Le reazioni di riarrangiamento sopra riportate sono condotte in accordo a metodi noti, ad esempio ad una temperatura compresa tra circa $10^\circ C$ e la temperatura di riflusso, per un tempo compreso tra 2 ore e 15 ore, preferibilmente tra 5 ore e 10 ore.

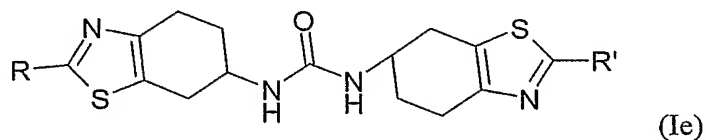
In particolare versando un composto di formula (Ia), in cui Y è N_3 , in acqua in presenza di un agente acido, si ottiene la sua conversione in un composto di formula (Id) come prima definito. Un agente acido è ad esempio un acido minerale o organico, in particolare acido cloridrico, solforico, formico oppure acetico, in quantità variante da circa 2 a circa 5 moli, preferibilmente da circa 2,5 a circa 3,5 moli. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e quella di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente da circa 50 a circa $80^\circ C$. Se il solvente nucleofilo è ad esempio acqua si ottiene un composto di formula (Id) in cui R_5 è idrogeno. Alternativamente, se il solvente nucleofilo è ad esempio un alcanolo C_1-C_4 , in particolare metanolo, etanolo o i-propanolo, si ottiene

un composto di formula (Id) in cui R_5 è alchile.

In accordo ad un aspetto preferito, la reazione di riarrangiamento a formare l'acil-azide di formula (Ia) in cui Y è N_3 è condotta secondo Curtius in un solvente nucleofilo, come prima definito. La reazione così procede fino alla formazione di un composto di formula (Id) dove R_5 è un gruppo alchile C_1-C_4 lineare o ramificato senza la necessità di isolare alcun intermedio.

Un composto di formula (Id) in cui R_5 è idrogeno si converte spontaneamente in un composto di formula (VII), dove R_a è un gruppo amminico protetto, R è come definito sopra ed R_3 è idrogeno. Un composto di formula (Id) in cui R_5 è alchile è un composto di formula (VII) dove R_3 è un gruppo $R_4-O-CO-$, come prima definito ed R_a è un gruppo amminico protetto.

Alternativamente versando un composto di formula (Ia), in cui Y è N_3 , in acqua, o viceversa, si ottiene un composto di formula (Ie)

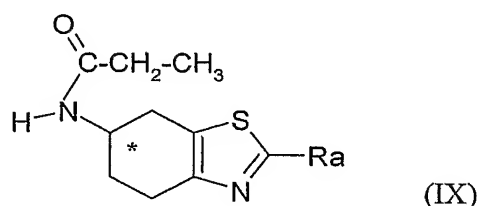


dove R ed R' sono come definiti sopra, che per idrolisi si converte in un composto di formula (VII) dove R_a è un gruppo amminico libero, R_3 è idrogeno e l'asterisco * ha il significato prima indicato. L'idrolisi è tipicamente un'idrolisi acida, ad esempio per trattamento con acido cloridrico come noto.

L'alchilazione di un composto di formula (VII) e, se il caso, la rimozione in un composto di formula (VIII) del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e, se presente, del gruppo $R_4-O-CO-$ dal gruppo amminico secondario, può essere ottenuta in accordo a US 4,886,812.

È stato qui trovato un metodo particolarmente vantaggioso per

convertire un composto di formula (VII) in un composto di formula (VIII) in cui R_3 è idrogeno ed R_a è come definito sopra. Va notato che un composto di formula (VIII) in cui R_3 è idrogeno ed R_a è $-NH_2$ è il prodotto pramipexolo. L'invenzione fornisce pertanto un metodo per la preparazione di pramipexolo o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprendente la acilazione di un composto di formula (VII), in cui R_3 è idrogeno ed R_a è come definito sopra, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (S), per reazione con anidride propionica e la successiva riduzione del composto di formula (IX), così ottenuto



dove R_a è come definito sopra, per trattamento con un boroidruro di un metallo-alcalino e iodio molecolare ad ottenere un composto di formula (VIII) dove R_3 è idrogeno ed R_a è come definito sopra; seguita, se necessario, dalla deprotezione del gruppo amminico primario e/o dalla risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) nel singolo enantiomero (S) e, se desiderato, dalla conversione di pramipexolo in un suo sale farmaceuticamente accettabile. L'acilazione è preferibilmente effettuata su un composto di formula (VII), come singolo enantiomero (S), in particolare avente la purezza enantiomerica come ottenibile in accordo alla presente invenzione.

La acilazione di un composto di formula (VII) con anidride propionica può essere condotta in accordo a metodi noti.

Un boroidruro di un metallo-alcalino è ad esempio $NaBH_4$ oppure KBH_4 , preferibilmente $NaBH_4$. La quantità di boroidruro del metallo-alcalino



utilizzato nella riduzione, ad esempio NaBH_4 , è circa 1-5 moli per mole di composto di formula (IX), preferibilmente da circa 2 a 4 moli, mentre la quantità molare di iodio è circa 0,5-3 moli per mole di composto di formula (IX), preferibilmente tra circa 1 e 2. La riduzione di un composto di formula (IX) è preferibilmente condotta in un solvente etero, quale ad esempio tetraidrofurano, diossano o dietilere, in particolare tetraidrofurano. La reazione può essere condotta ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di riflusso, preferibilmente tra intorno a $20-40^\circ\text{C}$.

Un sale farmaceuticamente accettabile di pramipexolo è ad esempio un sale di addizione con un acido organico o minerale, come riportato in US 4,886,812, preferibilmente il dicloridrato e può essere ottenuto con metodi noti.

Il processo dell'invenzione per la preparazione di pramipexolo è particolarmente vantaggioso quando applicato alla produzione su scala industriale. Infatti, in particolare, la risoluzione degli enantiomeri avviene nei primi stadi della sintesi ed inoltre l'enantiomero scartato può essere recuperato per racemizzazione e riutilizzato. Questo porta ad una riduzione degli scarti dei prodotti finali più costosi ed a rese più elevate.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1 - Bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), $\text{R}_1 = \text{Etile}$]

In un reattore da 3 litri munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore si caricano 1500 ml di etanolo, 200 g di estere etili dell'acido 4-oxo-cicloesancarbossilico. Si raffredda a 0°C e vi si gocciolano 188 g di bromo in circa 1 ora. Si porta a 10°C e alla scomparsa della colorazione si

lascia salire a temperatura ambiente. Dopo 1 ora si aggiungono a porzioni 89,32 g di tiourea ottenendo una sospensione. Si porta a riflusso osservando il passaggio graduale del solido in soluzione. Dopo 4 ore si concentra a piccolo volume ottenendo una massa solida. Questa viene sospesa in 800 ml di acetone e portata a riflusso ad ottenere una soluzione. La soluzione viene quindi raffreddata a temperatura ambiente ad ottenere la precipitazione di un solido. Si raffredda poi a 0°C e dopo 4 ore si filtra il solido, lo si lava per due volte con 100 ml di acetone freddo e si secca ad ottenere 170 g di prodotto.

¹H-NMR in DMSO: 1,20 ppm (t,3H); 1,79 ppm (m,1H); 2,05 ppm (m,1H); 2,43 ppm (t,2H); 2,70 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H); 6,63 ppm (s,2H).

Esempio 2 - Estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R₁ = Etile]

In un reattore da 2 litri munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore si caricano 600 ml di acqua, 110 g di bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R₁ = Etile], 120 ml di metanolo. Si porta a riflusso e si filtra a caldo su letto di celite. Alla soluzione ottenuta si aggiunge una soluzione di 32 g di sodio bicarbonato in 300 ml di acqua (pH finale = 7-8). Precipita un solido bianco e dopo 2 ore a temperatura ambiente si filtra, si lava con 100 ml di acqua e si secca ad ottenere 72 g di prodotto.

¹H-NMR in DMSO: 1,20 ppm (t,3H); 1,79 ppm (m,1H); 2,05 ppm (m,1H); 2,43 ppm (t,2H); 2,70 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H); 6,63 ppm (s,2H).

Esempio 3 - Estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), R₁ = Etile, R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e

condensatore si caricano 280 ml di acetonitrile, 71 g di estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), $R_1 = \text{Etile}$] e 38,75 g di anidride acetica. Nella sospensione ottenuta vengono gocciolati 38,03 g di trietilammina, in 10 minuti circa. Si porta a riflusso osservando la completa dissoluzione ad una temperatura compresa tra i 70 e i 75°C. Dopo circa 2 ore e 30 minuti si concentra a residuo. Si cristallizza da 450 ml di isopropanolo ottenendo 74,5 g di estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO: 1,19 ppm (t,3H); 1,80 ppm (m,1H); 2,09 ppm (s,3H); 2,11 ppm (m,1H); 2,61 ppm (t,2H); 2,82 ppm (m,3H), 4,08 ppm (q,2H).

Procedendo in modo analogo si ottengono:

estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; e

estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 4 - Bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), $R_1 = \text{Etile}$, $R = -\text{NH-CO-CH}_3$]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e

condensatore si caricano 200 ml di cloruro di metilene, 20 g di estere etilico dell'acido 4-oxo-cicloesancarbossilico, 2 g di acido bromidrico 48% ad ottenere una soluzione limpida. Si raffredda a 0°C e si gocciolano 18,88 g di bromo in circa 2 ore. Dopo 2 ore da fine aggiunta si addizionano 100 ml di acqua, si separano le fasi, scartando quella acquosa. Si aggiungono 80 ml di acqua e si neutralizza sino a pH = 7-8 con sodio bicarbonato. Si separa e si concentra la fase organica sino ad un terzo del volume. Ivi si aggiungono 150 ml di etanolo e 13,95 g di acetil tiourea, ad ottenere una sospensione. Si scalda a riflusso; il solido passa gradualmente in soluzione sino ad ottenere un sistema limpido. Dopo 3 ore si concentra a piccolo volume ottenendo una massa solida. Si cristallizza da 200 ml di i-propanolo ad ottenere 15,9 g di solido.

¹H-NMR in DMSO: 1,2 ppm (t,3H); 1,81 ppm (m,1H); 2,09 ppm (m,1H); 2,11 ppm (s,3H); 2,60 ppm (t,2H); 2,81 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H).

Procedendo in modo analogo si ottengono i seguenti composti, come bromidrato:

estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed

estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed

estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-



benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 5 - Acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore sono sospesi in 200 ml di acqua, 30 g di estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), R₁ = Etile, R = -NH-CO-CH₃] e 52,2 g di sodio idrossido al 30%, mantenendo la temperatura inferiore ai 30°C; al procedere del gocciolamento il solido tende a sciogliersi sino ad avere dissoluzione completa. Dopo 2 ore si aggiunge gocciolando, acido acetico glaciale sino ad avere pH = 4,5-5,5; precipita un solido bianco che dopo 1 ora circa viene filtrato, lavato con 70 ml di acqua e seccato ad ottenere 24,8 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

¹H-NMR in DMSO: 1,75 ppm (m,1H); 2,09 ppm (s,3H); 2,11 ppm (m,1H); 2,58 ppm (m,3H); 2,78 ppm (m,2H).

¹³C-NMR in DMSO: 22,48 ppm; 24,72 ppm; 25,04 ppm; 25,5 ppm; 39,37 ppm; 119,77 ppm; 143,4 ppm; 155,27 ppm; 167,99 ppm; 175,69 ppm.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 6 - Dicloridrato di N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-acetammide, [(VII), R_a = -NH-CO-CH₃, R₃ = -H]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 10 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 146 ml di N,N-dimetilformammide e si aggiungono 4,63 g di trietilammina. Si gocciola

in 2 ore una soluzione costituita da 12,57 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta in 10 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 5 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1,3 litri di una soluzione acquosa alla temperatura di 60°C e contenente 14 ml di acido cloridrico 37%. Si lascia raffreddare spontaneamente. Si estrae per 2 volte con 200 ml di cloruro di metilene, scartando la fase organica. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 4,5 g di un solido bianco.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO: 1,91 ppm (m,1H); 2,17 ppm (s,3H); 2,19 ppm (m,1H); 2,73 pm (m,3H); 3,07 ppm (dd,1H); 3,49 ppm (s,broad,1H); 8,39 ppm (s,broad,2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ in DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

Analogamente partendo dall'acido (S) 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico si ottiene il dicloridrato di (S) N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-acetammide.

Esempio 7 - Cloridrato dell'estere metilico dell'acido (2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-carbammico [(VII), $\text{Ra} = -\text{NH-CO-CH}_3$, $\text{R}_3 = -\text{CO-O-CH}_3$]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 5 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), $\text{R} = -\text{NH-CO-CH}_3$] sono sospesi in 80 ml di N,N-dimetilformammide; sono aggiunti 2,32 g di trietilammina. Si gocciola in 2 ore una soluzione costituita da 6,3 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta in

7 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 6 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1 litro di una soluzione metanolica alla temperatura di 60°C e contenente 8 ml di acido cloridrico 37%. Si lascia raffreddare spontaneamente. Si estrae per 2 volte con 100 ml di cloruro di metilene, scartando la fase organica. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 3,6 g di un solido bianco.

Analogamente partendo dall'acido (S) 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico si ottiene il cloridrato dell'estere metilico dell'acido (S) (2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-carbammico.

Esempio 8 - Risoluzione dell'acido (S) 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 50 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua. Si scalda sino a dissoluzione del solido e vi si aggiungono 37,3 g di (S)-(-)-α-metilbenzilammina. Si raffredda a 25°C, e il prodotto che precipita viene separato per filtrazione, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 42,8 g di solido. Questo viene sospeso in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua, scaldato a dissoluzione per 1 ora e raffreddato a temperatura ambiente. Il sospeso viene filtrato, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 32,3 g di acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico, avente una purezza enantiomerica > 99,5%.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido (S)-2-propionilammino-

4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico con una purezza enantiomerica > 99,5%.

Esempio 9 - Risoluzione dell'acido (R) 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 50 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua. Si scalda sino a dissoluzione del solido e vi si aggiungono 37,3 g di (R)-(+)- α -metilbenzilammina. Si raffredda a 25°C, e il prodotto che precipita viene separato per filtrazione, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 42,8 g di solido. Questo viene sospeso in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua, scaldato a dissoluzione per 1 ora e raffreddato a temperatura ambiente. Il sospeso viene filtrato, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 32,3 g di acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico, avente una purezza enantiomerica > 99,5%.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico con una purezza enantiomerica > 99,5%.

Esempio 10 - N-{6-[3-(2-Acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il}-acetammide, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 10 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 146 ml di N,N-dimetilformammide e si aggiungono 4,65 g di trietilammina. Si gocciola



in 2 ore una soluzione costituita da 12,52 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta in 10 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 5 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1,3 litri di una soluzione acquosa alla temperatura di 60°C. Si separa un solido; si lascia raffreddare spontaneamente e quindi si filtra, lavando 2 volte con 50 ml di acqua ottenendo 5,9 g di un solido bianco.

¹H-NMR in DMSO: 1,72 ppm (m,1H); 1,86 ppm (m,1H); 2,07 ppm (s,3H); 2,4 ppm (dd,1H); 2,59 ppm (m,2H); 2,8 ppm (dd,1H); 3,93 ppm (m,1H), 5,96 ppm (d,1H), 11,84 ppm (s,1H).

¹³C-NMR in DMSO: 22,30 ppm; 23,74 ppm; 26,55 ppm; 26,59 ppm; 44,36 ppm; 118,42 ppm; 144,02 ppm; 156,13 ppm; 157,98 ppm, 169,18 ppm.

Esempio 11 - Dicloridrato di N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-ammina, [(VII), R_a = -NH₂, R₃ = -H].

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 70 g di N-{6-[3-(2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il}-acetammide, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 500 ml di acqua, e si aggiungono 151 g di acido cloridrico 37%. Si porta a riflusso e dopo 40 ore si lascia raffreddare spontaneamente. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 53 g di un solido bianco.

Con la medesima metodica, partendo da (S)-N-{6-[3-(2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il}-acetammide, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃] di purezza enantiomerica 96%, si ottiene il dicloridrato di (S)-N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-

ammina, [(VII), $R_a = -NH_2$, $R_3 = -H$] di purezza enantiomerica $> 97\%$.

1H -NMR in DMSO: 1,91 ppm (m,1H); 2,17 ppm (s,3H); 2,19 ppm (m,1H); 2,73 ppm (m,3H); 3,07 ppm (dd,1H); 3,49 ppm (s,broad,1H); 8,39 ppm (s,broad,2H).

^{13}C -NMR in DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

Esempio 12 - (S) N-(6-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-ammina; [(IX) $R_a = H$]

In un reattore da 1 l munito si caricano sotto azoto 43,7 g di (S) N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-ammina e 220 ml di metiletilchetone (MEK). Si scalda a 28-32°C e si gocciolano in 2 ore circa 33,6 g di anidride propionica mantenendo la temperatura tra circa 28-32°C. La soluzione viene raffreddata a circa 0-5°C e si aggiungono 109 g di NaOH 10% acquosa. Si separa la fase acquosa; la fase organica viene diluita con 60 ml di toluene e concentrata sotto vuoto ad una temperatura di circa 40-45°C. In queste condizioni si osserva che il prodotto inizia a cristallizzare.

La sospensione viene raffreddata a 0-5°C e lasciata in agitazione per un'ora. Il precipitato viene filtrato su buchner e lavato con 10 ml di toluene.

Si ottengono 54,2 g di (S) N-(6-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-ammina.

Esempio 13 - Intermedio (VIII) $R_a = H$; pramipexolo base libera

In un reattore da 2 l si caricano sotto azoto 53,3 g di, 33,0 g di (S) N-(6-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-ammina, sodio boroidruro al 95% e 260 ml di tetraidrofurano (THF). Una soluzione di 98,7 g di iodio in 160 ml di THF viene gocciolata in circa 3 ore mantenendo la

temperatura approssimativamente tra 20-25°C. La miscela di reazione viene tenuta in agitazione per altre 2 ore a circa 20-25°C. La miscela di reazione viene versata in una soluzione di 60,0 g di HCl 37% in 260 ml di acqua. La miscela viene scaldata a 50-55°C e lasciata in agitazione per un'ora. La completa rottura dei borano-complessi è verificata via HPLC. Alla miscela si aggiungono 250 g di NaOH 50% acquosa, mantenendo la temperatura a circa 20-25°C. Si aggiungono poi 315 ml di toluene e si scalda a circa 30-35°C. Si ferma l'agitazione e si lasciano separare le due fasi. La fase organica lavata, viene concentrata a residuo e sciolta in 420 ml di etile acetato.

La soluzione viene concentrata sotto vuoto ad una temperatura inferiore a 50°C fino ad avere un volume di circa 150 ml. La sospensione così ottenuta viene scaldata a riflusso e poi raffreddata a circa 10-15°C. Si lascia in agitazione per altre 1-2 ore poi si filtra su buchner ed il precipitato viene lavato due volte con 30 ml di etile acetato. Il prodotto viene seccato sotto vuoto a 40°C. Si ottengono 32 g di (S)-2-ammino-6-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo.

Esempio 14 - (S)-(2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-carbammato di isopropile [(VII), $R_a = -NH-CO-CH_3$, $R_3 = -CO-O-C_3H_7$]

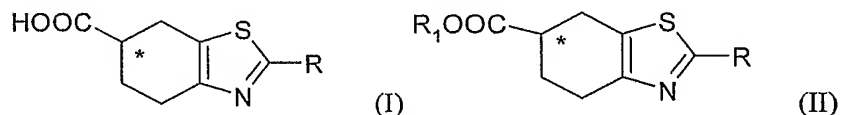
In un reattore da 2000 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 100 g di acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), $R = -NH-CO-CH_3$] di purezza enantiomerica 97% vengono sospesi in 700 ml di isopropanolo; sono aggiunti 84,16 g di trietilammina. Si porta alla temperatura di riflusso (circa 80°C) e si gocciola in 2 ore una soluzione costituita da 120,42 g di difenilfosforil azide (DPPA).

Dopo 2 ore la massa reattiva viene portata a 20-30°C e si aggiungono 500 ml di acqua e 1,6 g di sodio idrossido. Si distilla sotto vuoto sino ad eliminazione dell'isopropanolo; quindi si aggiungono 400 ml di etile acetato. Si porta a riflusso per 15 minuti, quindi si filtra la sospensione calda su pannello di celite. La soluzione si raffredda a 20-30°C e si addiziona di 1800 ml di acqua. Si separano le fasi e si concentra a residuo la fase organica. Il residuo viene ripreso con 200 ml di acetonitrile. Si scalda la sospensione a 50°C per 1 ore e quindi la si raffredda a 20°C. Si filtra ottenendo 75 g di (S)- (2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-carbammato di isopropile, di purezza enantiomerica 97%.



RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula (I) o di formula (II), sia come miscela di enantiomeri che come singolo enantiomero (R) o (S), o un suo sale,

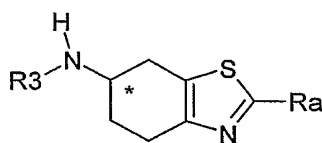


dove R è un gruppo amminico protetto; R₁ è alchile C₁-C₆, lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile; e l'asterisco * indica l'atomo di carbonio stereogenico.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1 o un suo sale, come miscela racemica (R,S) scelto tra:

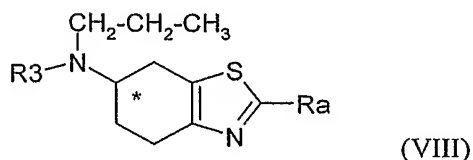
- acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed
- estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

3. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo alla rivendicazione 1, dove il gruppo R è un gruppo ammino protetto nella forma di un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino.
4. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo alle rivendicazioni 1 oppure 3, come singolo enantiomero (R) o (S).
5. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo alle rivendicazioni 1 oppure 3, come singolo enantiomero (S).
6. Un composto di formula (I) o un suo sale, in accordo alla rivendicazione 1, che è:
 - acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
 - acido (S)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
 - acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
 - o
 - acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.
7. Un composto in accordo alle rivendicazioni 4, 5 o 6, con purezza enantiomerica almeno del 96%.
8. Uso di un composto di formula (I), o un suo sale, come definito in rivendicazione 1, in un metodo per la preparazione di pramipexolo o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.
9. Uso in accordo alla rivendicazione 8, comprendente l'alchilazione di un composto di formula (VII) come singolo enantiomero (S)



(VII)

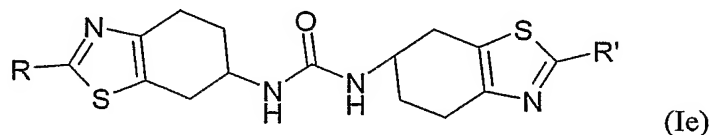
dove Ra è un gruppo amminico libero o protetto, R₃ è idrogeno oppure un gruppo R₄-O-CO-, dove R₄ è alchile C₁-C₄ lineare o ramificato e l'asterisco * ha il significato indicato in rivendicazione 1, ad ottenere un composto di formula (VIII)



dove Ra, R₃ e l'asterisco * sono come prima definiti, e, se necessario, la rimozione del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e/o del gruppo R₄-O-CO- dal gruppo amminico secondario, e se desiderato la sua conversione in un suo sale farmaceuticamente accettabile, caratterizzato dal fatto che:

a) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto, ed R₃ è come definito sopra, come singolo enantiomero (S), è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come definito in rivendicazione 1, come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di isocianato, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido; oppure

b) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico libero ed R₃ è idrogeno, come singolo enantiomero (S), è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come definito in rivendicazione 1, come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di isocianato, e successiva aggiunta di acqua, ad ottenere un composto di formula (Ie)



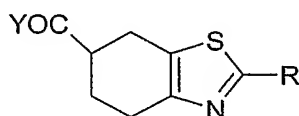
dove R', uguale ad R, è come definito in rivendicazione 1, e sua successiva

idrolisi.

10. Uso in accordo alla rivendicazione 9, alternativa a), dove lo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido porta ad ottenere un composto di formula (VII), come definito in rivendicazione 9, dove R_3 è idrogeno.

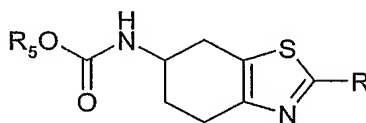
11. Uso in accordo alla rivendicazione 9, alternativa a), dove il solvente nucleofilo è un alcano C_1-C_4 , ad ottenere un composto di formula (VII), come definito in rivendicazione 9, dove R_3 è un gruppo $R_4-O-CO-$, dove R_4 è come definito in rivendicazione 9.

12. Uso in accordo alla rivendicazione 9, alternativa a), dove la reazione di riarrangiamento è condotta secondo Curtius in un solvente nucleofilo, via formazione di un composto di formula di formula (Ia)



(Ia)

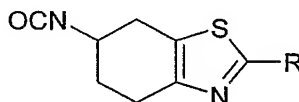
in cui Y è N_3 e di un composto di formula (Id)



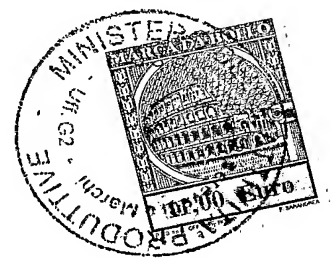
(Id)

dove R_5 è un gruppo alchile C_1-C_4 lineare o ramificato, senza isolamento degli intermedi.

13. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove il riarrangiamento avviene via formazione di un isocianato di formula (Ic)

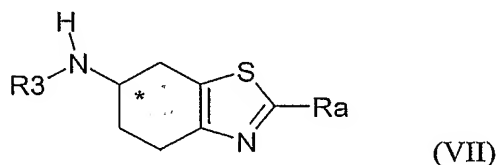


(Ic)

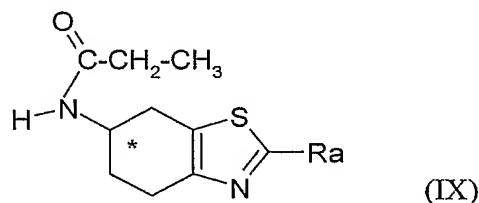


in cui R è un gruppo amminico protetto, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido.

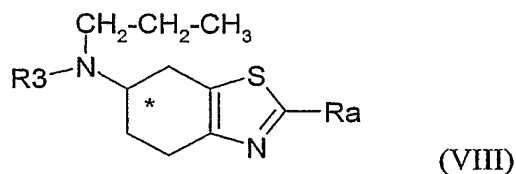
14. Procedimento per la preparazione di pramipexolo, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprendente la acilazione di un composto di formula (VII), sia come singolo enantiomero (S) che come miscela di enantiomeri (R,S)



dove R₃ è idrogeno ed Ra è un gruppo amminico libero o protetto, per reazione con anidride propionica, e la successiva riduzione di un composto di formula (IX) così ottenuto



dove Ra è come definito sopra, per trattamento con un boroidruro di un metallo-alcalino e iodio molecolare, ad ottenere un composto di formula (VIII)



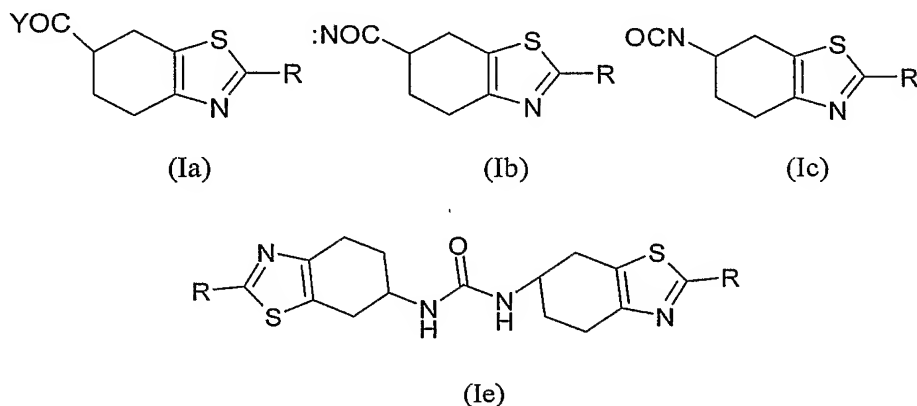
dove R₃ è idrogeno ed Ra è come definito sopra; seguita, se necessario, dalla deprotezione del gruppo amminico primario e/o dalla risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) nel singolo enantiomero (S) e, se desiderato,

dalla conversione di pramipexolo in un suo sale farmaceuticamente accettabile.

15. Procedimento in accordo alla rivendicazione 14, dove il boroidruro del metallo-alcalino è NaBH_4 ed in quantità pari a circa 1-5 moli per mole di composto di formula (IX) e la quantità di iodio è circa 0,5-3 moli per mole di composto di formula (IX).

16. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove l'alchilazione di un composto di formula (VII), dove R_3 è idrogeno ed R_a è un gruppo amminico libero o protetto, come singolo enantiomero (S), viene condotta in accordo al procedimento di rivendicazione 14 oppure 15.

17. Un composto di formula (Ia), (Ib), (Ic) oppure (Ie), sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) oppure (S)



dove Y è NHOCOR_4 , N_3 oppure NH_2 , in cui R_4 è alchile $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineare o ramificato ed R è un gruppo amminico protetto.

Milano, 28 gennaio 2005

Il Mandatario
(Bianchetti Marina)
di Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.

Bianchetti

